

УДК 616.151.5 – 085.357

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТАХ ЭРИТРОПОЭТИНА

¹Осиков М.В., ²Григорьев Т.А., ¹Федосов А.А.

¹ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Минздрава России», Челябинск, e-mail: prof.osikov@yandex.ru;

²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, e-mail: aya111@mail.ru

В работе представлены сведения о структуре эритропоэтина, его лиганд-рецепторных взаимодействиях, внутриклеточных мессенджерах трансдукции сигнала и связанных с ними протекторных свойства эритропоэтина в неэритропоэтических тканях. Декларированы результаты анализа современных данных отечественных и зарубежных исследователей о гемостазиологических эффектах эритропоэтина, реализуемых на уровне тромбоцитов, эндотелиоцитов, плазменных протеолитических систем фибринообразования, фибринолиза, противосвертывающей системы в условиях дефицита эндогенного эритропоэтина у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Продемонстрировано, что на феноменологическом уровне накоплен обширный материал о влиянии эритропоэтина на количество и функциональную активность тромбоцитов, функциональное состояние эндотелиоцитов и плазменных протеолитических систем, участвующих в гемостазе, однако представленные сведения неоднозначны и не формируют целостной картины о механизмах гемостазиологических эффектов эритропоэтина, что требует проведения дополнительных комплексных и широкомасштабных исследований, которые расширят показания для применения эритропоэтина в клинической практике с целью коррекции нарушений в системе гемостаза.

Ключевые слова: эритропоэтин, гемостаз, тромбоциты, свертывание крови, хроническая почечная недостаточность

MODERN CONCEPTS OF ERYTHROPOIETIN HEMOSTASIOLOGIC EFFECTS

¹Osikov M.V., ²Grigoryev T.A., ¹Fedosov A.A.

¹Chelyabinsk State Medical Academy of Health Ministry of Russia, Chelyabinsk, e-mail: prof.osikov@yandex.ru;

²Chelyabinsk Regional Hospital, Chelyabinsk, e-mail: aya111@mail.ru

The paper provides information on the structure of erythropoietin, its ligand-receptor interactions, intracellular messengers of signal transduction and related protective properties of erythropoietin in non-erythropoietic tissues. The results of the analysis of recent Russian and foreign researchers' data of erythropoietin hemostasiologic effects present at platelets, endothelial cells, and plasma proteolytic systems of fibrin formation, fibrinolysis and anticoagulation system in case of deficiency of endogenous erythropoietin in patients with end-stage chronic renal failure were declared. The phenomenological level accumulated extensive data on the effect of erythropoietin on the platelet number and functional activity as well as functional state of endothelial cells and plasma proteolytic systems involved in hemostasis. However, the presented data are ambiguous and do not create a complete picture of the mechanisms of erythropoietin hemostasiologic effects, thus additional complex and large-scale studies have to be performed to expand the indications for erythropoietin administration in clinical practice and correct hemostatic disorders.

Keywords: erythropoietin, hemostasis, platelets, blood clotting, chronic renal failure

1. *Эритропоэтин: особенности структурной организации, лиганд-рецепторных взаимодействий, внутриклеточные мессенджеры трансдукции сигнала.* Эритропоэтин (ЭПО) – гликопротеин с молекулярной массой 30400 Д, имеет в составе молекулы до 40% углеводов, в т.ч. 14 остатков сиаловой кислоты. В эмбриональном периоде ЭПО в основном продуцируется клетками печени, в дальнейшем – пери- и тубулярными клетками почек. Стимулом для синтеза ЭПО является снижение содержания кислорода в клетках, приводящее к формированию гипоксией индуцируемого фактора-1 (HIF-1) с последующей продукцией мРНК и собственно ЭПО [1]. Ген ЭПО содержит участок, комплементарный HIF-1a, связывание с которым запускает транскрип-

цию мРНК ЭПО. В течение 30 минут после начала гипоксии экспрессия HIF-1 уже определяется в клетках. Основной точкой приложения действия ЭПО являются бурст- и колониеобразующие единицы гранулоцитарно-моноцитарно-мегакариоцитарно-эритроцитарные, на которых имеются специфические рецепторы. ЭПО отвечает за пролиферацию, дифференцировку и угнетение апоптоза в этих клетках, при этом главным эффектом ЭПО является снижение скорости апоптоза эритроидных клеток-предшественниц в костном мозге. ЭПО оказывает действие через поверхностные рецепторы, количество которых не превышает 1000 на одну клетку. Рецепторы к ЭПО обнаружены также на клетках нервной ткани, яичников и яичек, матки, гладкомышечных

клетках сосудов, кардиомиоцитах, эндотелиоцитах, эпителии легких и почечных канальцев [24]. Эти клетки способны не только экспрессировать рецепторы ЭПО, некоторые из них способны синтезировать сам ЭПО. Наличие таких потенций позволяет предположить, что ЭПО выполняет ряд функций, отличных от гемопозитической [1, 31].

Внутриклеточная сигнализация, опосредующая пролиферацию и дифференцировку клеток после образования эритропоэтин-рецепторного комплекса, включает RAS-митогенактивирующую протеинкиназу, Akt/фосфатидилинозитол-3-киназу, JAK-2, транскрипционные факторы STAT-5, GATA-1, GATA-2, NF-2, NF-κB и др. На негемопозитических клетках рецептор ЭПО ассоциирован с субъединицей βcR, входящей в состав рецептора КСФ-ГМ, ИЛ-3, ИЛ-5. Полагают, что рецептор ЭПО и субъединица βcR соэкспрессируются на поверхности нейронов, нефроцитов, гепатоцитов, кардиомиоцитов, эндотелиоцитов, формируя гетеродимерный комплекс [14].

Протекторный эффект ЭПО в незритропоэтических тканях может быть опосредован связыванием с рецептором-1 фактора некроза опухолей и последующей активацией транскрипционных факторов JAK-2 и NF-κB [31]. При этом в клетках происходит фосфорилирование ряда протеинкиназ: STAT-5, Akt, ERK, Ras [27]. Комбинация ЭПО с инсулиноподобным фактором роста-1 усиливает защитный эффект ЭПО, в частности, в отношении нервной ткани через активацию фосфатидилинозитол-3-киназного/Akt/GSK-3β сигнального пути [19]. Антиапоптогенный эффект ЭПО реализуется за счет активации генов «семейства» bcl-2, bcl-XL и блокады соответствующих каспаз: 3, 7, 8, 9, а также регуляции активности проапоптогенных генов, например, bax и DP5 [22]. Показано, что нейропротекторный эффект ЭПО при экспериментальной модели ишемии-реперфузии головного мозга, а именно противоотечное действие, обусловлено не только вышеуказанными сигнальными путями апоптоза, но и вовлечением в процесс белка аквапорина-4 [15].

2. Плейотропные эффекты эритропоэтина: общая характеристика. Поиск эндогенных регуляторов гомеостаза мультитропного действия является актуальной и клинически востребованной задачей современной медицины [2, 3, 5–7]. В 1987 году Eschbach J.W. and al. впервые сообщили об успешном прохождении клинических испытаний рекомбинантного ЭПО для коррекции анемии у больных хронической почечной недостаточностью (ХПН). В 2000 году Eschbach J.W. опубликовал основные прин-

ципы лечения анемии с помощью ЭПО. Несомненно, клиническая важность коррекции анемии у больных с ХПН первостепенна тем не менее в последнее время появились сведения о других, плейотропных эффектах ЭПО [17, 21]. В частности, установлено позитивное влияние ЭПО на аффективный статус, психофизиологический статус, функциональное состояние вегетативной нервной системы у больных ХПН, реализуемое за счет антианемического и дезинтоксикационного действия [8, 10].

3. Гемостазиологические эффекты эритропоэтина. У больных ХПН после применения ЭПО в течение 12 недель наблюдается сокращение времени кровотечения, увеличение среднего объема и улучшение адгезии тромбоцитов. В условиях интактного организма ЭПО способен оказывать двоякий эффект на количество тромбоцитов в крови: малые дозы стимулируют их продукцию, при назначении больших – наблюдается двухфазный характер ответа: после фазы стимуляции наблюдается снижение числа тромбоцитов [13]. Vinhas J. and al. (1991) указывают, что ЭПО улучшает агрегацию тромбоцитов, а также укорачивает АПТВ. В перфузионных экспериментах *in vitro* было показано, что ЭПО улучшает взаимодействие тромбоцитов и субэндотелиальных структур. При измерении уровня растворимого Р-селектина в плазме оказалось, что прирост его был выше у пациентов, получающих ЭПО [29]. Установлено, что ЭПО-терапия усиливает спонтанную агрегацию тромбоцитов в цельной крови, а назначение больным ХПН аспирина полностью нивелирует данный эффект.

Нами в экспериментальных условиях *in vivo*, *in vitro*, а также у больных ХПН в условиях дефицита эндогенного ЭПО установлено, что применение ЭПО у больных с терминальной стадией ХПН снижает выраженность геморрагического синдрома в связи с повышением количества тромбоцитов в периферической крови, восстановлением тромбоцитарно-клеточных взаимодействий, функциональной активности тромбоцитов и эндотелиоцитов. Механизм гемостазиологических эффектов ЭПО реализуется за счет антианемического, ПОЛ-ограничивающего и дезинтоксикационного действия [4, 9, 11].

В культуре эндотелиоцитов ЭПО повышает содержание внутриклеточного кальция в покоящейся клетке, а также усиливает высвобождение кальция в ответ на норадреналин и ангиотензин-II [12]. В культуре эндотелиальных клеток и при экспериментальной патологии ЭПО оказывает пролиферативный и хемотаксический эффект,

особенно выраженный в постишемическом периоде [23]. Внутривенное введение ЭПО в дозе 100–500 ЕД/кг здоровым людям вызывает активацию эндотелиоцитов: значимый прирост уровня Е-селектина более чем на 100%, а также увеличение содержания Р-селектина и VCAM-1.

Применение ЭПО у больных с терминальной стадией ХПН в течение 16 недель наряду с коррекцией времени кровотечения приводит к повышению уровня фибриногена, фактора VIII, vWF и числа тромбоцитов. Данные изменения коагуляционного гемостаза могли бы быть отнесены на счет действия ЭПО как фактора, корригирующего анемию. Однако данное предположение опровергается тем, что укорочение времени кровотечения наблюдается уже через несколько дней после начала терапии ЭПО, когда уровень гемоглобина и гематокрит у ряда пациентов еще не изменяются. При этом в первые дни терапии ЭПО, когда основные показатели гемостаза (число тромбоцитов, ПТВ, АПТВ, уровень фибриногена) еще не изменяются, наблюдается снижение уровня антитромбина и плазминогена [32]. Некоторые исследователи приводят данные об отсутствии влияния ЭПО на внешний путь свертывания крови [16]. Оценка влияния ЭПО на активность противосвертывающей системы у больных ХПН показала, что уже через 1 месяц после начала терапии снижается уровень протеинов S и C, через 6 месяцев он нормализуется, но свободная фракция по-прежнему остается низкой, через 12 месяцев уровень протеинов S и C не отличается от исходного. Авторы сделали вывод, что нарушения антикоагулянтной защиты, наблюдаемые в начале ЭПО-терапии, полностью нивелируются в течение 1 года [18]. Christensson A.G. and al. (2001) показали, что колебания уровня протеина S вообще являются единственным значимым изменением системы гемостаза у больных ХПН при ЭПО-терапии.

Данные о влиянии ЭПО на систему фибринолиза также противоречивы: Opatny K. Jr. and al. (1995) показали, что терапия ЭПО в течение 10 недель не приводит к каким-либо изменениям активности и уровня t-РА и РА1, как базальных, так и определяемых после венозной гиперемии. Эти же авторы полагают, что применение ЭПО при ХПН не оказывает влияния на показатели тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, а также антикоагулянтной системы. Другие исследователи считают, что ЭПО повышает фибринолитическую активность, укорачивает время эуглобулинового лизиса. Pawlak K. and al. приводят данные, что назначение ЭПО оказывает нормализующий

эффект на систему фибринолиза, если какие-либо показатели были исходно изменены, то через 8–12 месяцев терапии они нормализуются [28].

Механизм действия ЭПО на систему гемостаза в целом следует считать малоизученным. Заслуживают внимания сообщения Malyszko J. and al. о роли серотонинергических процессов: улучшение ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне ЭПО положительно коррелирует с уровнем серотонина в плазме и тромбоцитах [25]. Bogawski J. and al. (1998) пытались развить данную идею и смогли показать, что у больных ХПН, получающих ЭПО, имеется положительная корреляция между агрегацией тромбоцитов, уровнем серотонина в тромбоцитах и их количеством. Активно обсуждается вопрос о связи гемостазиологических и эпителиоэтических эффектов ЭПО. Wirtz J.J. and al. (1992) при повышении гематокрита у больных ХПН с 19 до 34% наблюдали достоверное укорочение времени кровотечения, увеличение количества тромбоцитов, снижение порога реактивности тромбоцитов на АДФ, а из плазменных компонентов противосвертывающей системы – снижение активности протеинов С и S. Некоторые исследователи установили, что назначение ЭПО больным ХПН вызывает достоверное повышение вязкости цельной крови при неизменных показателях вязкости плазмы и деформальности эритроцитов, а коррекция времени кровотечения под влиянием ЭПО, по их мнению, вообще не связана с улучшением функции тромбоцитов, а обусловлена только повышением гематокрита [30].

Учитывая высокую значимость процессов свободно-радикального окисления в патогенезе нарушений гемостаза, мы проанализировали данные об антиоксидантном эффекте ЭПО. Так, Eiselt and al. (2000) приводят данные о том, что у больных ХПН, не получающих ЭПО, уровень антиоксидантных систем в эритроцитах, а также СОД плазмы достоверно ниже, чем у здоровых доноров и больных ХПН, находящихся на ЭПО-терапии. Сведения о влиянии ЭПО на процессы свободно-радикального окисления при ХПН неоднозначны. Применение ЭПО у больных ХПН нормализует уровень глутатиона. Приводят и противоположные данные: у всех обследованных диализных больных независимо от ЭПО-терапии был повышен уровень ТБК-положительных продуктов, а уровень антиоксидантных ферментов повышен по сравнению со здоровыми донорами, то есть имеются признаки как оксидативного стресса, так и компенсаторной активации антиоксидантных систем [26].

Считают, что ЭПО может оказывать антиоксидантный эффект за счет активации гемоксигеназы-1 и глутатионпероксидазы, а также снижения внутриклеточного содержания железа (II). Само по себе повышение уровня эритроцитов также может оказывать антиоксидантный эффект [20].

Таким образом, на современном этапе развития медицинской науки на феноменологическом уровне накоплен обширный материал о влиянии ЭПО на системы гемостаза и антигемостаза, количество и функциональную активность тромбоцитов, функциональное состояние эндотелиоцитов и плазменных протеолитических систем, участвующих в гемостазе. Представленные сведения неоднозначны и не формируют целостной картины о механизмах гемостазиологических эффектов ЭПО, что требует проведения дополнительных комплексных и широкомасштабных исследований для расширения показаний применения эритропоэтина в клинической практике с целью коррекции нарушений в системе гемостаза.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект 12-04-31726 «Механизм влияния эритропоэтина на функциональную активность тромбоцитов».

Список литературы

1. Захаров Ю.М. Цитопротекторные функции эритропоэтина // Клиническая нефрология. – 2009. – № 1. – С. 16–21.
2. Осиков М.В. Анализ эфферентных свойств церулоплазмينا и альфа-1-кислого гликопротеина при экспериментальном перитоните / М.В. Осиков, Л.В. Кривохижина, А.В. Мальцев // Эфферентная терапия. – 2006. – Т. 12, № 4. – С. 36–39.
3. Осиков М.В. Гемостазиологические эффекты альфа-1-кислого гликопротеина при экспериментальном септическом перитоните / М.В. Осиков, Е.В. Макаров, Л.В. Кривохижина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 8. – С. 143–145.
4. Осиков М.В. Влияние гемодиализа на процессы свободно-радикального окисления у больных хронической почечной недостаточностью / М.В. Осиков, В.Ю. Ахматов, Л.В. Кривохижина // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2007. – № 16 (71). – С. 95–97.
5. Осиков М.В. Влияние альфа-1-кислого гликопротеина на процессы свободно-радикального окисления при экспериментальной печеночной недостаточности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 7. – С. 29–31.
6. Осиков М.В. Реактивные изменения клеточно-гуморальной системы организма как типовой патологической процесс и его регуляция реактантами острой фазы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Челябинск, 2008. – 44 с.
7. Осиков М.В. Роль орозомукоида в регуляции активности систем плазменного протеолиза при экспериментальной почечной недостаточности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 7. – С. 27–30.
8. Осиков М.В. Анализ гематологических эффектов эритропоэтина у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на диализе / М.В. Осиков, К.В. Ахматов, Л.В. Кривохижина, В.Ю. Ахматов // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2009. – № 20 (153). – С. 79–82.
9. Осиков М.В. Роль эритропоэтина в коррекции нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9–3. – С. 462–466.
10. Осиков М.В. К вопросу о механизме влияния эритропоэтина на аффективный статус у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / М.В. Осиков, К.В. Ахматов, А.А. Федосов // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7–1. – С. 140–145.
11. Осиков М.В. Влияние эритропоэтина на активность систем плазменного протеолиза при экспериментальной почечной недостаточности / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 153, № 1. – С. 27–30.
12. Akimoto T. Erythropoietin modulates angiotensin II- or noradrenaline-induced Ca(2+) mobilization in cultured rat vascular smooth-muscle cells / T. Akimoto, E. Kusano, N. Fujita et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – Vol. 16, № 3. – P. 491–499.
13. Beguin Y. Erythropoietin and platelet production / Y. Beguin // Haematologica. – 1999. – Vol. 84, № 6. – P. 541–547.
14. Brines M.L. The therapeutic potential of erythropoiesis-stimulating agents for tissue protection: a tale of two receptors / M. Brines // Blood Purif. – 2010. – Vol. 29, № 2. – P. 86–92.
15. Brissaud O. Short-term effect of erythropoietin on brain lesions and aquaporin-4 expression in a hypoxic-ischemic neonatal rat model assessed by magnetic resonance diffusion weighted imaging and immunohistochemistry / O. Brissaud, F. Villega, J. Konsman // Pediatr. Res. – 2010. – Vol. 68, № 2. – P. 123–127.
16. Bronowicz A. Effect of erythropoietin on tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in uremic hemodialysis patients / A. Bronowicz, H. Perkowski, K. Pawlak // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2004. – Vol. 112, № 1. – P. 787–796.
17. Cariou A. Extra-hematopoietic effects of erythropoietin / A. Cariou, S. André, Y.E. Claessens // Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug. Targets. – 2008. – Vol. 8, № 3. – P. 173–178.
18. Jaar B. Effects of long-term treatment with recombinant human erythropoietin on physiologic inhibitors of coagulation / B. Jaar, A. Denis, B. Viron et al. // Am. J. Nephrol. – 1997. – Vol. 17, № 5. – P. 399–405.
19. Kang Y.J. Erythropoietin plus insulin-like growth factor-I protects against neuronal damage in a murine model of human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders / Y.J. Kang, M. Digicaylioglu, R. Russo // Ann. Neurol. 2010. – Vol. 68, № 3. – P. 342–352.
20. Katavetin P. Antioxidative effects of erythropoietin / P. Katavetin, K. Tungsanga, S. Eiam-Ong // Kidney Int. Suppl. – 2007. – Vol. 107. – P. 10–15.
21. Kes P. Pleiotropic effects of erythropoietin / P. Kes, N. Basić-Jukić, V. Furić-Cunco // Acta Med. Croatica. – 2009. – Vol. 63. – P. 46–53. – Suppl. 1.
22. Kim M.S. The neuroprotective effect of recombinant human erythropoietin via an antiapoptotic mechanism on hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats / M.S. Kim, Y.K. Seo, H.J. Park // Korean J. Pediatr. – 2010. – Vol. 53, № 10. – P. 898–908.
23. Kim Y.J. Systemic injection of recombinant human erythropoietin after focal cerebral ischemia enhances oligodendroglial and endothelial progenitor cells in rat brain / Y.J. Kim, Y.W. Jung // Anat. Cell. Biol. – 2010. – Vol. 43, № 2. – P. 140–149.
24. Lappin T. The cellular biology of erythropoietin receptors / T. Lappin // The Oncologist. – 2003. – Vol. 8, № 1. – P. 15–18.
25. Malyszko J. Hemostasis, platelet function and serotonin in acute and chronic renal failure / J. Malyszko, J.S. Malyszko, D. Pawlak et al. // Thromb. Res. – 1996. – Vol. 83, № 5. – P. 351–361.
26. Mircescu G. Influence of epoetin therapy on the oxidative stress in haemodialysis patients / G. Mircescu, C. Capusa, I. Stoian // Nephron. Clin. Pract. – 2005. – Vol. 100, № 4. – P. 126–132.
27. Nairz M. Erythropoietin contrastingly affects bacterial infection and experimental colitis by inhibiting nuclear factor- κ B-inducible immune pathways / M. Nairz, A. Schroll, A.R. Moschen // Immunity. – 2011. – Vol. 34, № 1. – P. 61–74.

28. Pawlak K. Effects of long-term erythropoietin therapy on fibrinolytic system in haemodialyzed patients / K. Pawlak, D. Pawlak, M. Mysliwiec // *Thromb. Res.* – 2008. – Vol. 121, № 6. – P. 787–791.
29. Stasko J. Soluble P-selectin during a single hemodialysis session in patients with chronic renal failure and erythropoietin treatment / J. Stasko, P. Galajda, J. Ivanková et al. // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2007. – Vol. 13, № 4. – P. 410–415.
30. Stenver D. The effect of erythropoietin on platelet function and fibrinolysis in chronic renal failure / D. Stenver, L. Jeppesen, B. Nielsen et al. // *Inl. J. Artif. Organs.* – 1994. – Vol. 17, № 3. – P. 141–145.
31. Taoufik E. TNF receptor I sensitizes neurons to erythropoietin – and VEGF-mediated neuroprotection after ischemic and excitotoxic injury / E. Taoufik, E. Petit, D. Divoux et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – Vol. 22, № 105. – P. 6185–6190.
32. Tsao C.J. The effect of recombinant human erythropoietin on hemostatic status in chronic uremic patients / C.J. Tsao, R.H. Kao, T.Y. Cheng et al. // *Int. J. Hematol.* – 1992. – Vol. 55, № 2. – P. 197–203.
- References**
1. Zaharov Ju.M. *Klinicheskaja nefrologija*, 2009, vol. 1, pp. 16–21.
2. Osikov M.V., Krivohizhina L.V., Mal'cev A.V. *Jefferent-najaterapija – Efferent therapy*, 2006, vol. 12, no. 4, pp. 36–39.
3. Osikov M.V., Makarov E.V., Krivohizhina L.V. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny.* – Bulletin of experimental biology and medicine, 2007, vol. 144, no.8, pp. 143–145.
4. Osikov M.V., Ahmatov V.Ju., Krivohizhina L.V., *Vestnik Juzhno-Ural'skogogo sudarstvennogo universiteta. Serija: Obrazovanie, zdrazvoohranenie, fizicheskajakul'tura*, 2007, vol. 16 (71), pp. 95–97.
5. Osikov, M.V. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny.* – Bulletin of experimental biology and medicine, 2007, vol. 144, no.7, pp. 29–31
6. Osikov, M.V. *Reaktivny'e izmeneniya kletочноgumoral'noj sistemy' organizma kak tipovoj patologicheskoi processii ego reguljaciya reaktanta miostrojfazy' [Jet changes of cellular and humoral system of an organism as standard pathological processions its regulation by reactant of a sharp phase], Avtoref. dis. d-ra med. nauk. Chelyabinsk, 2008. 44 p.*
7. Osikov M.V. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny.* – Bulletin of experimental biology and medicine, 2009, vol. 148, no.7, pp. 27–30
8. Osikov M.V., Ahmatov K.V., Krivohizhina L.V., Ahmatov V.Ju. *Vestnik Juzhno-Ural'skogogo sudarstvennogo universiteta. Serija: Obrazovanie, zdrazvoohranenie, fizicheskajakul'tura*, 2009, vol. 20, pp. 79–82.
9. Osikov M.V., Grigor'ev T.A. *Fundamentalnie issledovaniä – Fundamental research*, 2011, no. 9-3, pp. 462–466.
10. Osikov M.V., Ahmatov K.V., Fedosov A.A. *Fundamentalnie issledovaniä – Fundamental research*, 2012, no. 7–1, pp. 140–145.
11. Osikov M.V., Grigor'ev T.A. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny.* – Bulletin of experimental biology and medicine, 2012, vol. 153, no.1, pp. 27–30
12. Akimoto T. Erythropoietin modulates angiotensin II- or noradrenaline-induced Ca(2+) mobilization in cultured rat vascular smooth-muscle cells / T. Akimoto, E. Kusano, N. Fujita et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001. Vol. 16, no. 3. pp. 491–499.
13. Beguin Y. Erythropoietin and platelet production / Y. Beguin // *Haematologica.* 1999. Vol. 84, no. 6. pp. 541–547.
14. Brines M.L. The therapeutic potential of erythropoiesis-stimulating agents for tissue protection: a tale of two receptors / M. Brines // *Blood Purif.* 2010. Vol. 29, no. 2. pp. 86–92.
15. Brissaud O. Short-term effect of erythropoietin on brain lesions and aquaporin-4 expression in a hypoxic-ischemic neonatal rat model assessed by magnetic resonance diffusion weighted imaging and immunohistochemistry / O. Brissaud, F. Villega, J. Konsman // *Pediatr. Res.* – 2010. Vol. 68, no. 2. pp. 123–127.
16. Bronowicz A. Effect of erythropoietin on tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in uremic hemodialysis patients / A. Bronowicz, H. Perkowski, K. Pawlak // *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2004. Vol. 112, no. 1. pp. 787–796.
17. Cariou A. Extra-hematopoietic effects of erythropoietin / A. Cariou, S. André, Y.E. Claessens // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug. Targets.* 2008. Vol. 8, no. 3. pp. 173–178.
18. Jaar B. Effects of long-term treatment with recombinant human erythropoietin on physiologic inhibitors of coagulation / B. Jaar, A. Denis, B. Viron et al. // *Am. J. Nephrol.* 1997. Vol. 17, no. 5. pp. 399–405.
19. Kang Y.J. Erythropoietin plus insulin-like growth factor-I protects against neuronal damage in a murine model of human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders / Y.J. Kang, M. Digicaylioglu, R. Russo // *Ann. Neurol.* 2010. Vol. 68, no. 3. pp. 342–352.
20. Katavetin P. Antioxidative effects of erythropoietin / P. Katavetin, K. Tungsanga, S. Eiam-Ong // *Kidney Int. Suppl.* 2007. Vol. 107. pp. 10–15.
21. Kes P. Pleiotropic effects of erythropoietin / P. Kes, N. Basić-Jukić, V. Furić-Cunko // *Acta Med. Croatica.* 2009. Vol. 63. pp. 46–53. Suppl. 1.
22. Kim M.S. The neuroprotective effect of recombinant human erythropoietin via an antiapoptotic mechanism on hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats / M.S. Kim, Y.K. Seo, H.J. Park // *Korean J. Pediatr.* 2010. Vol. 53, no. 10. pp. 898–908.
23. Kim Y.J. Systemic injection of recombinant human erythropoietin after focal cerebral ischemia enhances oligodendroglial and endothelial progenitor cells in rat brain / Y.J. Kim, Y.W. Jung // *Anat. Cell. Biol.* 2010. Vol. 43, no. 2. pp. 140–149.
24. Lappin T. The cellular biology of erythropoietin receptors / T. Lappin // *The Oncologist.* 2003. Vol. 8, no. 1. pp. 15–18.
25. Malyszko J. Hemostasis, platelet function and serotonin in acute and chronic renal failure / J. Malyszko, J.S. Malyszko, D. Pawlak et al. // *Thromb. Res.* 1996. Vol. 83, no. 5. pp. 351–361.
26. Mircescu G. Influence of epoetin therapy on the oxidative stress in haemodialysis patients / G. Mircescu, C. Capusa, I. Stoian // *Nephron. Clin. Pract.* 2005. Vol. 100, no. 4. 126–132.
27. Nairz M. Erythropoietin contrastingly affects bacterial infection and experimental colitis by inhibiting nuclear factor- κ B-inducible immune pathways / M. Nairz, A. Schroll, A.R. Moschen // *Immunity.* 2011. Vol. 34, no. 1. pp. 61–74.
28. Pawlak K. Effects of long-term erythropoietin therapy on fibrinolytic system in haemodialyzed patients / K. Pawlak, D. Pawlak, M. Mysliwiec // *Thromb. Res.* 2008. Vol. 121, no. 6. pp. 787–791.
29. Stasko J. Soluble P-selectin during a single hemodialysis session in patients with chronic renal failure and erythropoietin treatment / J. Stasko, P. Galajda, J. Ivanková et al. // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2007. Vol. 13, no. 4. P. 410–415.
30. Stenver D. The effect of erythropoietin on platelet function and fibrinolysis in chronic renal failure / D. Stenver, L. Jeppesen, B. Nielsen et al. // *Inl. J. Artif. Organs.* 1994. Vol. 17, no. 3. pp. 141–145.
31. Taoufik E. TNF receptor I sensitizes neurons to erythropoietin – and VEGF-mediated neuroprotection after ischemic and excitotoxic injury / E. Taoufik, E. Petit, D. Divoux et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. Vol. 22, no. 105. pp. 6185–6190.
32. Tsao C.J. The effect of recombinant human erythropoietin on hemostatic status in chronic uremic patients / C.J. Tsao, R.H. Kao, T.Y. Cheng et al. // *Int. J. Hematol.* 1992. Vol. 55, no. 2. pp. 197–203.

Рецензенты:

Абрамовских О.С., д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, клинической лабораторной диагностики, ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Минздрава России», г. Челябинск;

Цейликман В.Э., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии, ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 18.03.2013.